

单纯靶向淀粉样蛋白的治疗策略难以恢复脑认知功能，多靶点药物组合治疗的思路是近来药物研究的发展方向。阿尔茨海默病(AD)中微血管损害引起多种神经毒性分子在脑中积累，进而引起神经元功能和突触可塑性障碍，可以作为早期治疗研究的药物靶点。

——华茜

靶向淀粉样蛋白的阿尔茨海默病药物研究进展*

华茜** 丁海敏 梁迷

(北京中医药大学基础医学院, 北京 100029)

摘要 淀粉样蛋白级联假说是阐释阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病机制的主要学说之一, 即脑内过量的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)是促发 AD 的核心因素。因此, 靶向 A β 形成、聚集和清除等关键环节的药物开发是目前药物研究的热点。但近年来 AD 新药临床试验屡屡失败, 至今尚未得到一种切实有效的治疗药物。淀粉样蛋白级联假说的局限性和痴呆早期患者疾病进程的难以逆转, 可能是临床试验反复失败的两个主要原因。借助 AD 早期诊断技术的发展, 将药物干预的时间窗口前移, 重视痴呆前期病理机制与治疗的研究, 可能是研制延缓 AD 发生和发展有效药物的新途径。

关键词 阿尔茨海默症, β -淀粉样蛋白, 免疫治疗, 早期治疗

学科分类号 R966, R2-031

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00215

淀粉样蛋白级联假说一直占有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病机制的主要地位^[1]。该假说认为: 脑内淀粉样蛋白前体(amyloid protein precursor, APP)的异常代谢使得 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)产量增多、降解减少, 引起 A β 大量聚积。过量 A β 聚积形成淀粉样斑块, 产生神经毒性。目前认为, 过量 A β 是 AD 触发因素中的必要条件, 但非充分条件。以 A β 为靶点的 AD 治疗药物成为临床研究的主要方向之一, 本文就近期 AD 药物研究进展做一概述。

1 AD 治疗药物的临床研究

APP 是 A β 前体蛋白。正常情况下, 人体内 APP 存在 2 条水解途径: 一条是非淀粉样蛋白途径, APP 被 α -分泌酶水解成 sAPP α ; 另一条是淀粉样蛋白途径, APP 分别被 β -分泌酶和 γ -分泌酶水解为 A β_{40} 和 A β_{42} 。A β_{42} 更倾向形成 β 折叠结构而易于聚集为寡聚体和纤维, 较 A β_{40} 具有更强的

细胞毒性。家族性 AD 患者存在多种 APP、 γ -分泌酶等基因突变, A β_{42} 产生量大幅增加^[2]; 散发性 AD 患者脑中 A β 清除能力不足。因此靶向 A β 产生、聚集和清除等关键环节的药物研发成为近年的研究热点(图 1)。

1.1 抑制 A β 生成类药物

抑制 β 、 γ -分泌酶活性、减少 A β 生成是治疗 AD 的策略之一。 γ -分泌酶复合物由至少 4 个不同的蛋白质亚基组成。早老素 1 或 2(Presenilin1/2)是 γ -分泌酶的催化亚基, 目前在该亚基发现的约 150 个显性点突变, 均可增加 A β_{42} 的产生, 导致早发

* 国家自然科学基金面上资助项目(81072901)和教育部新世纪优秀人才资助项目(NCET-07-0116)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64286192, E-mail: hqianz@yahoo.com.cn, huaq@bucm.edu.cn

收稿日期: 2012-05-02, 接受日期: 2012-07-10

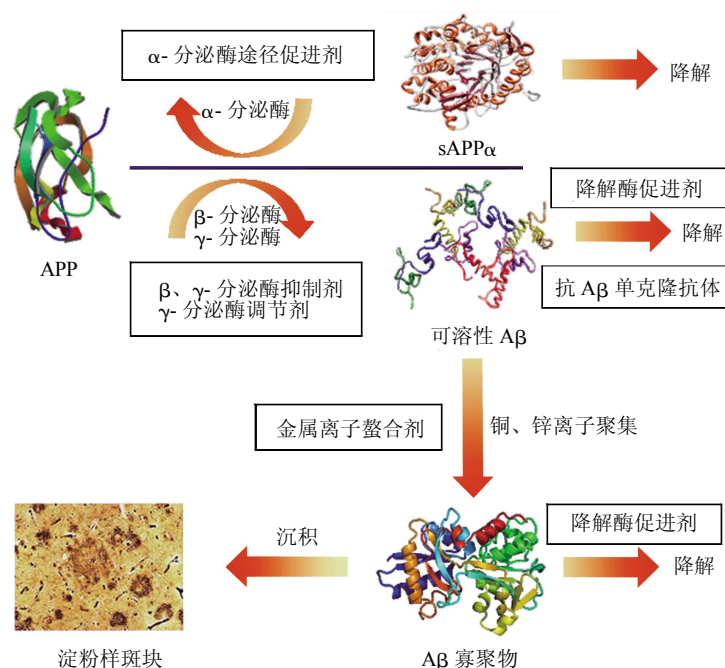


Fig. 1 The diagram of the therapy strategies targeting β -amyloid pathology in Alzheimer's disease

图 1 靶向 A β 的 AD 治疗策略示意图

性 AD. 2001 年, 礼来公司首先报道口服 γ -分泌酶抑制剂, 可以降低 AD 转基因和非转基因动物模型脑内 A β 含量^[3]. 然而, γ -分泌酶参与体内多个信号转导通路, 其抑制剂影响包括 A β_{42} 在内的多种蛋白质. 其中跨膜 Notch 受体与人体机能密切相关^[4], 一旦其裂解受到抑制会引起人体胃肠道、胸腺以及脾功能发生异常. 这是 γ -分泌酶抑制剂在临床前和临床试验中引起多种毒副作用的主要原因. 同时, Notch 信号与成体脑结构和功能可塑性有关, 并参与部分肿瘤抑制通路. 礼来公司的 γ -分泌酶抑制剂 Semagacestat 在 III 期临床试验中显示受试者认知功能恶化、皮肤癌患病几率上升. 另外, 一些 γ -分泌酶抑制剂在临床试验中也没有显示出良好的特异性, 如 LY450139 和 GSI-953 可减少体内 A β 含量, 但主要降低血液而非脑脊液中 A β 含量^[5]. 现有数据表明, 正在进行临床试验的 3 种 γ -分泌酶抑制剂存在的主要问题在于: 动物实验上没有显示出长期服用后可以改变脑内淀粉样斑块的数量, 以及缺乏改善动物行为学的研究数据^[6].

近年来的研究发现, 一些非甾体类抗炎药可以调节 γ -分泌酶裂解 APP 的活性, 但是不干扰 γ -分泌酶对其他底物的裂解, 这类不作用于 Notch 受体

的药物称为 γ -分泌酶调节剂. 其中 Tarenflurbil 在 II 期临床试验中对于轻度 AD 患者有积极的治疗效果, 但在两个 III 期临床试验中均没有显著疗效^[7]. 目前有 2 种 γ -分泌酶调节剂正在进行临床试验, 均显示出较好的安全性. 然而这些候选药物存在的问题包括: 血脑屏障穿过率低下, 动物长期服用后脑内淀粉样斑块的数量未发生改变^[8]. 近期发现的一系列可以调节 γ -分泌酶活性的蛋白质, 也可作为潜在的药物靶点.

β -分泌酶又称 β 位的 BACE1, 是 A β_{40} 产生的限速酶^[9]. 目前, 以 β -分泌酶为靶点的药物尚在临床前试验阶段. 如 β -分泌酶抑制剂 GSK188909, 体外实验中可减少细胞外 A β_{40} 和 A β_{42} 的表达量, 也可减少 APP 转基因小鼠大脑内 A β_{40} 和 A β_{42} 的表达量^[9]. Colciaghi 等^[10]报道 EGb761 能够通过蛋白激酶 C 非依赖途径诱导 APP 向 α -分泌酶方向代谢, 增加 sAPP α 的释放. 这些动物实验的结果显示, 靶向 BACE1 可能成为有效的 AD 治疗策略.

1.2 抑制 A β 聚集类和促进 A β 降解类药物

A β 聚集是一个多步骤的过程, 涉及多个中间体, 包括寡聚体和原纤维^[11]. Tramiprosate 是一种多糖类似物, 可与 A β 结合阻抑斑块的形成. II 期

临床试验结果显示,长期使用 Tramiprosate 的安全性良好,并可以减少脑脊液中的 $A\beta_{42}$ ^[12]. 但其在 III 期临床试验中未显示出明显效果,已被停止试验^[13]. 研究发现,大脑内的金属离子可通过与 $A\beta$ 相互作用促进后者的聚集,而金属螯合物可以显著逆转 $A\beta$ 的沉积^[14]. 如 Cu/Zn 螯合剂 PBT-1, II 期临床试验中显示其对于中重度 AD 患者有显著疗效^[15]. PBT-2,是一种金属蛋白衰变分子,目前针对早期 AD 患者开展 II 期临床试验研究. ELND05 (A2D-103),一种干扰 $A\beta$ 聚集和纤维化的药物,也处于临床研究中.

脑内酶降解作用是 $A\beta$ 清除的重要机制. $A\beta$ 降解酶包括胰凝乳蛋白酶(IDE)、脑啡肽酶(NEP)、内皮素转换酶、血管紧张素转换酶以及纤溶酶等^[16]. 研究发现,敲除 IDE 的小鼠脑中, $A\beta$ 产生量显著增加^[17],而过表达 IDE 和 NEP 的小鼠脑中 $A\beta$ 水平下降. AD 患者的海马区以及大脑皮层也可检测到 NEP 表达量显著减少^[18]. 生长抑制素可以上调大脑中 NEP 的活性,进而降低脑内 $A\beta$ 水平. 如生长抑制素释放剂 FK962,可以增强小鼠的认知能力,在 2006 年就进入了 II 期临床试验,但由于没有显著疗效而被放弃^[19].

1.3 以 $A\beta$ 为靶点的免疫治疗类药物

1999 年, Schenk 等^[20]提出 $A\beta$ 免疫疗法. 动物实验显示注射疫苗可以减少转基因小鼠大脑中淀粉样斑块,随后的实验证实,疫苗可以改善转基因小鼠的记忆障碍,减少 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结^[21]. 进一步的证据包括,抗 $A\beta$ 免疫治疗可以减少非人灵长类动物的淀粉样斑块,改善记忆能力. 目前,有十余种 $A\beta$ 免疫治疗药物处于临床试验中.

免疫疗法第一代药物的代表为主动免疫疫苗 AN1792. 临床研究显示, AN1792 可以减缓患者认知障碍并减少脑脊液中 Tau 蛋白总量. 但 I、II 期的临床试验中均发生严重副作用, 6% 的受试者出现了脑膜炎或血管淋巴细胞浸润^[22]. 第二代免疫药物包含减短的 $A\beta$ 片段,其 T 细胞激活毒性大大减弱,但毒副作用仍难以避免. 其中 ACC-001 因为在一个受试者身上引起皮肤损伤而在 II 期临床试验中被叫停,目前引起该损伤的原因还在调查中^[23]. 第三代免疫药物是被动免疫药物人源单克隆抗体,其作用机制与天然被动免疫相类似. 其中 Bapineuzumab 在 II 期临床试验中约 10% 受试者出现如血管性脑水肿、微量出血、血铁黄质沉积等多种毒副作用^[24]. 但部分受试者认知能力显著改善,

因此已进入 III 期临床试验. 受试者为轻、中度 AD 患者,现有证据显示其可以减少患者脑脊液中总 Tau 蛋白含量,但 $A\beta$ 水平无显著改变. 另外,单抗药物 Solanezumab,通过清除外周神经系统的 $A\beta$ 来逆转行为与认知方面的退化,在 I 期与 II 期的临床试验中,也出现了血管源性脑水肿等一系列副反应.

大部分数据显示 $A\beta$ 免疫治疗后受试者的认知功能改善^[25],以及 PET 成像中淀粉样斑块的减少^[26]. 治疗的副作用仍然是目前免疫疗法的主要问题. 小鼠实验^[27]和人类临床试验^[28]都报道免疫疗法伴有微量出血(局部脑出血)、血管源性水肿(血脑屏障损伤导致的脑内细胞外液体积增加)、血管淀粉样沉淀增加等毒副作用. 主动^[29]或被动免疫^[30]均可引起上述问题.

2 早期药物治疗的研究

第一代抗 $A\beta$ 疫苗临床试验结束后,一项对受试者的长期跟踪研究报道了试验结束后 8 年间去世的 12 名受试者的尸检脑片结果^[28]. 在免疫后 4~6 年间两名受试者脑内的淀粉样斑块包括血管周围淀粉样沉淀已被完全清除,脑内亦未发现残存的微量出血现象. 然而,这两名受试者生前的认知状况并未随淀粉样斑块的清除而得到改善^[28]. 上述结果意味着,淀粉样蛋白可能并不直接影响认知水平;另一个可能性是,在受试者出现认知障碍症状时,脑内神经细胞已经大量凋亡,神经元的严重损伤已不可逆转(图 2).

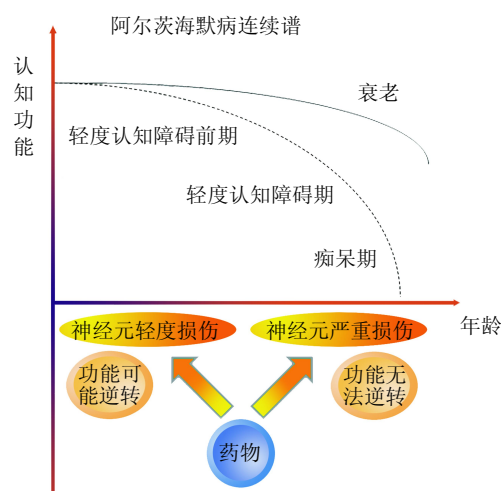


Fig. 2 Neuronal damage is too extensive to rescue in dementia phase of AD

图 2 AD 痴呆期神经元严重损伤已无法逆转

2.1 模型动物的早期治疗研究

动物实验发现, 脑内淀粉样斑块增长速度与斑块大小呈负相关. 在斑块形成早期, 其增长速度显著快于晚期. Gordon 等发现, 在 AD 小鼠的病程进展到晚期前, 斑块的数量呈现年龄依赖性^[2]. 上述结果提示, 若从 AD 发病早期开始介入治疗, 治疗效果将更加显著.

在 AD 模型动物的研究也显示, 早期治疗更加有效. Yan 等^[3]报道, 抑制 γ -分泌酶活性可以阻止动物脑中现有淀粉样斑块生长, 并减少新的斑块形成, 但是无法诱导已有斑块减小. 使用药物降低可溶性 A β 水平会显著减少 6 月龄小鼠脑内淀粉样斑块, 对于 10 月龄小鼠则无作用, 证实在 AD 病理过程早期斑块尚小时, 采用靶向 A β 的治疗, 疗效更加显著. 采用 APP/PS1/Tau 三转基因鼠的研究也显示, 使用 A β 免疫药物不仅可以减少 A β 总量, 还可以清除高度磷酸化的 Tau 蛋白, 但是对于已经聚集的 Tau 蛋白则没有作用^[4]. 这一结果提示, A β 免疫药物在痴呆前阶段使用可能会有更显著的疗效.

2.2 早期治疗研究的药物靶点

有学者提出, 脑内的淀粉样斑块可能是对神经元损伤过程的一种防御性反应^[5]. 尽管 A β 的正常生理功能尚未完全阐明, 有一些研究显示, 它可能参与神经可塑性的调节. 体内研究发现, 正常小鼠海马注射皮摩尔(pmol)级 A β_{42} 单体或寡聚体, 可以显著增强海马长时程增强作用(LTP)和动物的参考与背景记忆^[6]. 低剂量 A β 可以促进正常小鼠记忆的保留和海马区乙酰胆碱的合成, 阻断或降低内源性 A β 的表达会导致小鼠空间学习能力障碍^[4]. 这些实验提示, 在正常、健康的动物脑中, A β 的存在有益于维持正常的突触功能和学习与记忆能力. 因此, AD 早期药物治疗的靶点研究不应局限于 A β .

适合作为 AD 早期药物治疗的靶点分子是未来 AD 研究的重要领域. 近期有研究提出, 神经炎症和氧化压力增加、脑代谢和神经环路异常发生在 AD 临床认知症状出现前 5 年左右^[5]. 脑代谢能力的降低可以引起神经元突触活力降低, 促进 BACE1 的表达和活性, 增加 A β 沉积^[6]. 对 AD 病人尸检研究发现, 脑组织内的生物大分子(如蛋白质、DNA、磷脂等)的氧化产物明显升高, 提示 AD 病人脑内的氧化应激反应增强. 大量有关 AD 发病机制的研究将为阻止或延缓神经退行性变的药

物研究提供丰富的靶点分子.

2.3 早期诊断技术的发展

目前的研究结果显示, 仅在痴呆阶段患者中进行新药临床试验并无太大意义. 2011 年, 美国国立老化研究所(National Institute of Aging)和 AD 协会(Alzheimer's Association)发布的阿尔茨海默病诊断指南首次将 AD 划分为三个阶段: 无症状临床前阶段、痴呆前有症状阶段以及痴呆阶段. 在指南中, 轻度认知障碍期(mild cognitive impairment, MCI)被明确定义为 AD 连续谱中的痴呆前有症状阶段, 这将有助于 AD 药物的开发研究.

近年来, AD 领域的一个重要进展是检测手段的发展. 诊断技术的发展提供了在 AD 早期对患者进行干预的可能性, 从而增加了延缓或阻止老年性痴呆发展的可能性. 正电子放射断层造影术(positron emission tomography, PET)与可以结合淀粉样蛋白的配基联用, 如匹兹堡复合物 B (Pittsburgh compound B, PIB), PIB 能够特异地与脑内纤维状 A β 结合, 可用于观察脑内 A β 蛋白含量和分布. 大量研究显示 PIB-PET 阳性信号与脑中淀粉样沉淀的相关性. PIB-阳性的 MCI 患者进展为 AD 的转化率较阴性者为高. 重要的是, PIB 滞留可出现在无认知功能下降的老年人脑皮层中^[7]. 跟踪研究显示, 在无认知功能下降的受试者脑内测定的 PIB 信号对于这些老年人是否转化为痴呆具有高度预测性, 提示这些信号在临床症状出现前就可检测^[8]. 这与流行病学调查的结果相吻合, 即痴呆临床症状出现前 10~15 年脑内即出现 A β 沉积^[9]. 采用 PET 扫描结合脑脊液分子标志物分析, 就可能识别出脑中带有淀粉样沉淀而神经元尚未出现严重损伤的潜在患者. 在老年痴呆的临床症状前阶段对 AD 进行干预, 可能减缓甚至防止疾病的发生.

3 总结与展望

以 A β 为治疗靶点的药物, 是从 A β 的产生、聚集、清除等途径来减少 A β , 防止淀粉样斑块的沉积. 这些药物, 部分因为不同程度的副反应退出了临床试验, 部分虽然在动物模型上疗效显著, 但是进入临床试验后效果不佳. 至今尚未得到一种切实有效的 AD 治疗药物. 改造药物结构以减轻其带来的副作用是一个发展方向, 如第二代免疫药物的减短 A β 片段设计就减少了出血的情况. 多靶点药物组合治疗的思路也是近来药物研发的发展方向.

近年来 AD 的新药临床试验屡屡失败,使淀粉样蛋白学说的正确性受到质疑. 另外,目前临床试验治疗对象主要是痴呆期 AD 患者,在这一阶段神经元功能严重障碍,给予治疗已难以逆转疾病进程,这也是国际上 AD 药物临床试验反复失败的主要原因之一.

AD 的发病因素和机制十分复杂,如基因变异^[40-41]、表观遗传学^[42]、内外环境因素^[43-44]、蛋白质异常修饰^[45]及在脑内的沉积^[46]、神经营养及可塑性改变^[47-48]、氧化应激^[49-50]、离子通道^[51]、金属离子代谢^[52]及能量代谢紊乱^[53]等等. 然而, β 淀粉样蛋白在脑的沉积仍然是 AD 病理机制研究的核心领域,特别是 AD 早期发生的标志之一. 因此,重视 MCI、preMCI 的病理机制、诊断与干预研究,可能是打开 AD 药物治疗的突破点. 随着多种检测手段的发展,AD 前期的患者可能被及时诊断,从而实现治疗窗口前移,有望改变目前的局面,开发出延缓 AD 发生和发展的有效药物.

参 考 文 献

- [1] Hardy J A, G A Higgins. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992, **256**(5054): 184-185
- [2] Ling Y, Morgan K, Kalsheker N. Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: relevance to Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, **35**(11): 1505-1535
- [3] Imbimbo B P. Therapeutic potential of secretase inhibitors and modulators. *Curr Top Med Chem*, 2008, **8**(1): 54-61
- [4] Wong G T, Manfra D, Poulet F M, *et al.* Chronic treatment with the gamma-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits beta-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation. *J Biol Chem*, 2004, **279**(13): 12876-12882
- [5] Siemers E, Skinner M, Dean R A, *et al.* Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentrations after administration of a gamma-secretase inhibitor in volunteers. *Clin Neuropharmacol*, 2005, **28**(3): 126-132
- [6] Imbimbo B P, Giardina G A. gamma-secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. *Curr Top Med Chem*, 2011, **11**(12): 1555-1570
- [7] Wilcock G K, Black S E, Hendrix S B, *et al.* Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *Lancet Neurol*, 2008, **7**(6): 483-493
- [8] Luo Y, Bolon B, Kahn S, *et al.* Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished β -amyloid generation. *Nat Neurosci*, 2001, **4**(3): 231-232
- [9] Hussain I, Hawkins J, D Harrison D, *et al.* Oral administration of a potent and selective non-peptidic BACE-1 inhibitor decreases beta-cleavage of amyloid precursor protein and amyloid-beta production *in vivo*. *J Neurochem*, 2007, **100**(3): 802-809
- [10] Colciaghi F, Borroni B, Zimmermann M, *et al.* editors. Amyloid precursor protein metabolism is regulated toward alpha-secretase pathway by Ginkgo biloba extracts. *Neurobiol Dis*, 2004, **16**(2): 454-460
- [11] Necula M, Kaye R, Milton S, *et al.* Small molecule inhibitors of aggregation indicate that amyloid beta oligomerization and fibrillization pathways are independent and distinct. *J Biol Chem*, 2007, **282**(14): 10311-10324
- [12] Aisen P S, Saumier D, Briand R, *et al.* A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology*, 2006, **67**(10): 1757-1763
- [13] Wright T M. Tramiprosate. *Drugs Today (Barc)*, 2006, **42**(5): 291-298
- [14] Cuajungco M P, Frederickson C J, Bush A I. Amyloid-beta metal interaction and metal chelation. *Subcell Biochem*, 2005, **38**: 235-254
- [15] Ritchie C W, Bush A I, Mackinnon A, *et al.* Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol*, 2003, **60**(12): 1685-1691
- [16] De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, *et al.* Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*, 1998, **391**(6665): 387-390
- [17] Miller B C, Eckman E A, Sambamurti K, *et al.* Amyloid-beta peptide levels in brain are inversely correlated with insulin activity levels *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(10): 6221-6226
- [18] Yasojima K, McGeer E G, McGeer P L. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res*, 2001, **919**(1): 115-121
- [19] Tokita K, Inoue T, Yamazaki S, *et al.* FK962, a novel enhancer of somatostatin release, exerts cognitive-enhancing actions in rats. *Eur J Pharmacol*, 2005, **527**(1-3): 111-120
- [20] Schenk D, Barbour R, Dunn W, *et al.* Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, **400**(6740): 173-177
- [21] Oddo S, Billings L, Kesslak J P, *et al.* Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron*, 2004, **43**(3): 321-332
- [22] Orgogozo J M, Gilman S, Dartigues J F, *et al.* Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, 2003, **61**(1): 46-54
- [23] Ryan J M, Grundman M. Anti-amyloid-beta immunotherapy in Alzheimer's disease: ACC-001 clinical trials are ongoing. *J Alzheimers Dis*, 2009, **17**(2): 243
- [24] Blennow K, Zetterberg H, Rinne J O, *et al.* Effect of immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarker levels in patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2012, DOI:10.1001/archneurol.2012.90
- [25] Grundman M, Petersen R C, Ferris S H, *et al.* Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*, 2004, **61**(1): 59-66

- [26] Rinne J O, Brooks D J, Rossor M N, *et al.* 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol*, 2010, **9**(4): 363-372
- [27] Wilcock D M, Colton C A. Immunotherapy, vascular pathology, and microhemorrhages in transgenic mice. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, **8**(1): 50-64
- [28] Holmes C, Boche D, Wilkinson D, *et al.* Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008, **372**(9634): 216-223
- [29] Wilcock D M, Gharkholonarehe N, Van Nostrand W E, *et al.* Amyloid reduction by amyloid-beta vaccination also reduces mouse tau pathology and protects from neuron loss in two mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2009, **29**(25): 7957-7965
- [30] Racke M M, Boone L I, Hepburn D L, *et al.* Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid beta. *J Neurosci*, 2005, **25**(3): 629-636
- [31] Yan P, Bero A W, Cirrito J R, *et al.* Characterizing the appearance and growth of amyloid plaques in APP/PS1 mice. *J Neurosci*, 2009, **29**(34): 10706-10714
- [32] Castellani R J, Lee H G, Siedlak S L, *et al.* Reexamining Alzheimer's disease: evidence for a protective role for amyloidbeta protein precursor and amyloid-beta. *J Alzheimers Dis*, 2009, **18**(2): 447-452
- [33] Puzzo D, Privitera L, Leznik E, *et al.* Picomolar amyloid- β positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci*, 2008, **28**(53): 14537-14545
- [34] Morley J E, Farr S A, Banks W A, *et al.* A physiological role for amyloid- β protein: enhancement of learning and memory. *J Alzheimers Dis*, 2010, **19**(2): 441-449
- [35] Perrin R J, Fagan A M, Holtzman D M. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*, 2009, **461**(7266): 916-922
- [36] Struble R G, Ala T, Patrylo P R, *et al.* Is brain amyloid production a cause or a result of dementia of the Alzheimer's type?. *J Alzheimers Dis*, 2010, **22**(2): 393-399
- [37] Klunk W E, Engler H, Nordberg A, *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004, **55**: 306-319
- [38] Vlassenko A G, Mintun M A, Xiong C, *et al.* Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: longitudinal [11C] Pittsburgh compound B data. *Ann Neurol*, 2011, **70**(5): 857-861
- [39] Holtzman D M. Alzheimer's disease: Moving towards a vaccine. *Nature News*, 2008, **454** (24): 418-420
- [40] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**: 348-355
- [41] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [42] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *Age*, 2012, DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8
- [43] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [44] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiology of Aging*, 2011, **32**(1): 31-41
- [45] Liu Y Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biol*, 2011, **3**(4): 239-249
- [46] Sajjad H N, 王维山, 苗君叶, 等. 甲醛诱导 Tau 蛋白形成“孔道样”聚集结构. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(11): 1195-1203
- Sajjad Haider Naqvi, Wang W S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(11): 1195-1203
- [47] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 322-329
- [48] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 315-321
- [49] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112-124
- [50] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 223-228
- [51] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**: 342-347
- [52] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(6): 527-534
- [53] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚 锴, 等. 淀粉样肽 A β 导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(2): 154-160
- Liu L L, Sheng B Y, Gong K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(2): 154-160

Progress on A β -Targeted Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease*

HUA Qian**, DING Hai-Min, LIANG Mi

(School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia among the elderly people. The prevailing hypothesis for the pathological progression of AD is the β -amyloid peptide (A β) cascade hypothesis: oligomeric forms of A β with cytotoxicity are the main cause of neuronal death in the brain of the AD patients. Thus, the inhibition of A β production and aggregation as well as improvement of its clearance appear to be the main strategy for drug development. However, the disturbing issue is that no significantly effective approach is available yet although a large number of compounds have been trialed on clinic. It questions the hypothesis that A β is the key pathologic factor leading to AD progression. The other possibility of failure is that loss of neural cells is so extensive that any treatment becomes not available when cognitive symptoms are apparent. New diagnostic ways may help to identify individuals before substantial neural damage has occurred. Treatments could then be attempted to stave off the onset of the disorders or the progression of the disease.

Key words Alzheimer's disease, β -amyloid peptides, immunotherapy, presymptomatic treatment

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00215

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81072901) and The Program for New Century Excellent Talents in University (NCET-07-0116).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64286192, E-mail: hqianz@yahoo.com.cn, huaq@bucm.edu.cn

Received: May 2, 2012

Accepted: July 10, 2012